

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.



PATENT APPLICATION

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of

Your Ref.: Q64808

Takashi MIKI, et al.

Appln. No.: 09/870,676

Group Art Unit: 1621

Confirmation No.: 7681

Examiner: Unknown

Filed: June 01, 2001

For: PRODUCTION OF MIXED ACID ANHYDRIDE AND AMIDE COMPOUND

**SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT**

Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

Submitted herewith is a certified copy of Japanese Patent Application No. 2000-165748, the priority document on which a claim to priority was made under 35 U.S.C. § 119. The Examiner is respectfully requested to acknowledge receipt of said priority document.

Respectfully submitted,

  
John T. Callahan  
Registration No. 32,607

SUGHRUE, MION, ZINN,  
MACPEAK & SEAS, PLLC  
2100 Pennsylvania Avenue, N.W.  
Washington, D.C. 20037-3213  
Telephone: (202) 293-7060  
Facsimile: (202) 293-7860

Enclosures: Japanese Patent Application No. 2000-165748

Date: August 28, 2001

日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

M, Iki et al  
Appn 09/870,676  
Filed 6/1/01,  
Q 64808  
10f.

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

2000年 6月 2日

出願番号  
Application Number:

特願2000-165748

出願人  
Applicant(s):

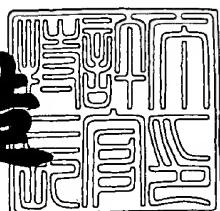
住友化学工業株式会社



2001年 4月 6日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3025951

【書類名】 特許願

【整理番号】 P151641

【提出日】 平成12年 6月 2日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C233/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市塚原2丁目10番1号 住友化学工業株式会社内

【氏名】 三木 崇

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市塚原2丁目10番1号 住友化学工業株式会社内

【氏名】 牛尾 英樹

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市塚原2丁目10番1号 住友化学工業株式会社内

【氏名】 栗本 熱

【特許出願人】

【識別番号】 000002093

【氏名又は名称】 住友化学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100093285

【弁理士】

【氏名又は名称】 久保山 隆

【電話番号】 06-6220-3404

【選任した代理人】

【識別番号】 100094477

【弁理士】

【氏名又は名称】 神野 直美

【電話番号】 06-6220-3404

【選任した代理人】

【識別番号】 100113000

【弁理士】

【氏名又は名称】 中山 亨

【電話番号】 06-6220-3404

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010238

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9903380

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 混合酸無水物の製造法およびこれを用いるアミド化合物の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (1)

 $R^1COOH$  (1)(式中、  $R^1$  は水素原子、 または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、 または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、 または置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。)

で示されるカルボン酸類および有機塩基を、

一般式 (2)

 $R^2YO_nX$  (2)(式中、  $R^2$  は水素原子、 または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、 または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、 または置換基を有していてもよいC 1 ~ C 2 0 の鎖状もしくは環状のアルコキシ基、 または置換基を有していてもよいアリールオキシ基を示し、 Y は炭素原子、 リン原子、 またはイオウ原子を示す。 X はフッ素原子、 塩素原子、 臭素原子、 もしくはヨウ素原子、 またはシアノ基、 または基  $R^2Y(O)_nO^-$  を示す。 ここで n は、 Y が炭素原子またはリン原子のときは 1、 イオウ原子のときは 1 または 2 である。)

で示されるカルボン酸活性化剤を含む溶液に加えることを特徴とする一般式 (3)

 $R^1C(O)OY(O)_nR^2$  (3)(式中、  $R^1$ 、  $R^2$ 、 Y および n は前記と同じ意味を表わす。)

で示される混合酸無水物の製造法。

## 【請求項2】

請求項1で得られる一般式(3)で示される混合酸無水物と一般式(4)



(式中、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ はそれぞれ水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。また、 $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ は分子内で結合し環状構造を形成していてもよい。)

で示されるアミン類とを反応させることを特徴とする一般式(5)



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は前記と同じ意味を表わす。)

で示されるアミド化合物の製造法。

## 【請求項3】

前記一般式(1)で示されるカルボン酸類が、一般式(6)



(式中、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ はそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または置換基を有していてもよいヘテロ環、またはアミノ基の保護基を示し、また、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ のどちらか一方が水素原子であってもよい。Aは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。また、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、Aは分子内で結合し環状構造を形成していてもよい。)

で示されるアミノ酸誘導体である請求項1または2に記載の製造法。

【請求項4】

前記一般式(1)で示されるカルボン酸類が、一般式(7)



(式中、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は前記と同じ意味を表わす。 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ はそれぞれ水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。また、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ は分子内で結合し環状構造を形成していてよい。)

で示される $\alpha$ -アミノ酸誘導体である請求項1または2に記載の製造法。

【請求項5】

前記一般式(1)で示されるカルボン酸類が、一般式(8)



(式中、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^7$ は前記と同じ意味を表わす。 $m$ は1から10の整数である。)

で示される環状 $\alpha$ -アミノ酸誘導体である請求項1または2に記載の製造法。

【請求項6】

前記一般式(2)で示されるカルボン酸活性化剤が、酸塩化物( $\text{X} = \text{C}_1$ )である請求項1から5のいずれかに記載の製造法。

【請求項7】

前記一般式(3)で示される混合酸無水物を製造するに際し、有機塩基の使用

量が0.9～2モル倍（対カルボン酸）である請求項1から5のいずれかに記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、混合酸無水物の選択的な製造法ならびにこれを用いるアミド化合物の製造法に関する。より詳しくは、カルボン酸類とカルボン酸活性化剤から混合酸無水物を調製するに際し、カルボン酸類および有機塩基を、カルボン酸活性化剤を含む溶液に滴下することにより選択的に混合酸無水物を製造する方法、ならびにこれとアミン類とを反応させてアミド化合物を製造する方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

下記一般式（1）で示されるカルボン酸類、例えば、下記一般式（6）で示されるアミノ酸誘導体を混合酸無水物を経由して製造する方法としては、J. Amer. Chem. Soc., 89, 5012 (1967) に代表される方法が一般的である。すなわち、禁水、低温条件下、アミノ基を保護したアミノ酸と有機塩基を含む混合液に対し、塩化炭酸アルキル等のカルボン酸活性化剤を添加して混合酸無水物を調製し、ここにアミン類を滴下することにより目的とするアミド化合物を得る方法が知られている。混合酸無水物法は、操作が簡便で比較的容易に純度の高い目的物を得ることができる利点を有しているが、混合酸無水物が比較的不安定であるため、アミン類の仕込は、カルボン酸活性化剤を-15°Cで添加後1～2分という非常に短時間のうちに行わなければならない。この時間が長くなると副反応が起こり、混合酸無水物の選択性が低下し、アミド化合物の収率の低下に繋がる。スケールアップした場合には、除熱を考慮してカルボン酸活性化剤の長時間滴下が必要であり、副反応による収率の低下は著しいものがあった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、選択的な混合酸無水物の製造法およびこれを用いるアミド化

合物の製造法を提供することにある。

## 【0004】

また本発明により得られる下記一般式(5)で示されるアミド化合物は、医薬中間体などとして有用である。

## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するため銳意検討の結果、本発明に至った。

すなわち本発明は、一般式(1)



(式中、 $R^1$ は水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。)

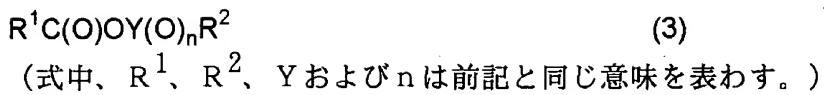
で示されるカルボン酸類および有機塩基を、

一般式(2)



(式中、 $R^2$ は水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または置換基を有していてもよいC1～C20の鎖状もしくは環状のアルコキシ基、または置換基を有していてもよいアリールオキシ基を示し、Yは炭素原子、リン原子、またはイオウ原子を示す。Xはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、もしくはヨウ素原子、またはシアノ基、または基 $R^2Y(O)_nO^-$ を示す。ここで、nは、Yが炭素原子またはリン原子のときは1、イオウ原子のときは1または2である。)

で示されるカルボン酸活性化剤を含む溶液に加えることを特徴とする一般式(3)



で示される混合酸無水物の製造法ならびに  
得られた混合酸無水物と一般式(4)



(式中、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ水素原子、または置換基を有していてもよい  
脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または  
置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。また、 $R^3$ と $R^4$ は分子内で結合し環  
状構造を形成していてもよい。)

で示されるアミン類とを反応させる一般式(5)



(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じ意味を表わす。)

で示されるアミド化合物の製造法を提供するものである。

#### 【0006】

本発明の特徴は、有機塩基の存在下カルボン酸類とカルボン酸活性化剤から混  
合酸無水物を調製するに際し、カルボン酸類および有機塩基を、カルボン酸活性  
化剤を含む溶液に加えることにある。この方法とすることにより、小スケールの  
みならずスケールアップした場合にも高選択性に混合酸無水物を調製でき、得  
られた混合酸無水物とアミン類とを反応させることによりアミド化合物を優れた收  
率で製造することができる。

#### 【0007】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

有機塩基の存在下カルボン酸類とカルボン酸活性化剤から混合酸無水物を調製す

るに際し、一般式(1)で示されるカルボン酸類において、R<sup>1</sup>は水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。

## 【0008】

ここで、R<sup>1</sup>としては例えば、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基、n-ウンデシル基、n-ドデシル基、n-トリデシル基、n-テトラデシル基、n-ペントアデシル基、n-ヘキサデシル基、n-ヘプタデシル基、イソプロピル基、イソブチル基、3-メチルブチル基、4-メチルペンチル基、5-メチルヘキシル基、6-メチルヘプチル基、7-メチルオクチル基、8-メチルノニル基、s-ブチル基、2-メチルブチル基、2-メチルペンチル基、2-メチルヘキシル基、2-メチルヘプチル基、2-メチルオクチル基、2-メチルノニル基、t-ブチル基、シクロヘキシル基、1-ヒドロキシ-n-ブチル基、2-ヒドロキシ-1-シクロヘキシル基、 $\alpha$ -フェニル基、1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル基等のアルキル基、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基等のアリール基、フリル基、テトラヒドロフリル基、チオニル基等のヘテロ環等が挙げられ、また、基 R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-A-が挙げられる。

ここで、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または置換基を有していてもよいヘテロ環、またはアミノ基の保護基を示し、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>のどちらか一方が水素原子であってもよい。Aは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。また、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Aは分子内で結合し環状構造を形成していくよい。

## 【0009】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>としては例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、1-ヒドロキシ-n-ブチル基、シクロヘキシル基、2-ヒドロキシ-1-シクロヘキシル基

などのアルキル基、 $\alpha$ -フェネチル基、1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル基などのアラルキル基、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基などのアリール基、フリル基、テトラヒドロフリル基などのヘテロ環、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、*t*-アミルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニル基、フェニルエチルオキシカルボニル基、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-2-ハロエチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-2, 2-ジプロモエチルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル-2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、1-メチル-1-(4-ビフェニルイル)エチルオキシカルボニル基、1-(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルオキシカルボニル基、2-(2'-ピリジル)エチルオキシカルボニル基、2-(4'-ピリジル)エチルオキシカルボニル基、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキシアミド)エチルオキシカルボニル基、1-アダマンチルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、1-イソプロピルアリルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、4-ニトロシンナミルオキシカルボニル基、8-キノリルオキシカルボニル基、N-ヒドロキシピペリジニルカルボニル基、アルキルジチオカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-ブロモベンジルオキシカルボニル基、*p*-クロロベンジルオキシカルボニル基、2, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニル基、4-メチルスルフィニルベンジルオキシカルボニル基、9-アントリルメチルオキシカルボニル基、ジフェニルメチルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、9-(2, 7-ジブロモ)フルオレニルメチルオキシカルボニル基、2, 7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10, 10-ジオキソーチオキサンチル)]メチルオキシカルボニル基、4-メトキシフェナシルオキシカルボニル基、2-メチルチオエチルオキシカルボニル基、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル基、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチルオキシカルボニル基、[2-(1, 3

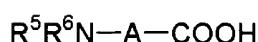
ージチアニル)]メチルオキシカルボニル基、4-メチルチオフェニルオキシカルボニル基、2,4-ジメチルチオフェニルオキシカルボニル基、2-ホスホニオエチルオキシカルボニル基、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルオキシカルボニル基、1,1-ジメチル-2-シアノエチルオキシカルボニル基、m-クロロ-p-アシロキシベンジルオキシカルボニル基、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルオキシカルボニル基、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルオキシカルボニル基、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、m-ニトロフェニルオキシカルボニル基、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルオキシカルボニル基などのカルバマート系保護基、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、フェニルアセチル基、ベンゾイル基などのアミド系保護基、ベンジル基、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチル基、N-5-ジベンゾスベリル基、N-トリフェニルメチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル基、N-9-フェニルフルオレニル基、アリル基、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル基、N-3-アセトキシプロピル基などのアルキル系保護基などが挙げられる。

## 【0010】

Aとしては例えば、エチレン基、シクロヘキシレン基などのアルキレン基、プロペニレン基、シクロヘキセニレン基などのアルケニレン基、プロピニレン基などのアルキニレン基、フェニレン基などのアリーレン基、フェニルメチレン基などのアラルキレン基、フェニルプロピニレン基などのアリールアルケニレン基、フェニルプロペニレン基などのアリールアルキニレン基、オキサゾール環、チアゾール環、ジアゾール環などのヘテロ環が挙げられる。

## 【0011】

$R^1$ が、 $R^5R^6N-A-$ であるカルボン酸は、一般式 (6)



(6)

で示されるが、かかる一般式(6)で示される化合物の骨格構造であるアミノ酸類としては例えば、3-アミノプロピオン酸、3-アミノ酪酸、3-アミノ-3-フェニル酪酸、4-アミノ酪酸、3-アミノ吉草酸、4-アミノ吉草酸、5-アミノ吉草酸、3-ピペリジンカルボン酸、4-ピペリジンカルボン酸、2-アミノシクロヘキサンカルボン酸、3-アミノシクロヘキサンカルボン酸、4-アミノシクロヘキサンカルボン酸、3-アミノアクリル酸、3-アミノメタクリル酸、3-アミノシクロヘキセン-1-カルボン酸、4-アミノシクロヘキセン-1-カルボン酸、o-アミノ安息香酸、m-アミノ安息香酸、p-アミノ安息香酸、o-アミノフェニル酢酸、m-アミノフェニル酢酸、p-アミノフェニル酢酸、o-アミノ桂皮酸、m-アミノ桂皮酸、p-アミノ桂皮酸、3-(2-アミノフェニル)-2-プロピノ酸、3-(3-アミノフェニル)-2-プロピノ酸、3-(4-アミノフェニル)-2-プロピノ酸、2-アミノ-4-オキサゾールカルボン酸、2-アミノ-4-ジアゾールカルボン酸などが挙げられる。また、一般式(6)で示されるアミノ酸誘導体としては例えば、一般式(7)



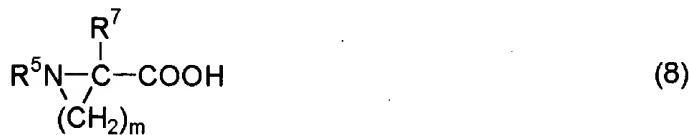
(式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は前記と同じ意味を表わし、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ、水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、または置換基を有していてもよいヘテロ環を示し、また、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は分子内で結合し環状構造を形成していてもよい。)

で示されるα-アミノ酸誘導体も挙げられる。また、上記のアミノ酸よりなる対応するペプチド、例えば、アラニル-アゼチジンカルボン酸、アルギニル-アゼチジンカルボン酸、アスパラギル-アゼチジンカルボン酸、アスパルチル-アゼチジンカルボン酸、システイニル-アゼチジンカルボン酸、シスチル-アゼチジンカルボン酸、グルタミル-アゼチジンカルボン酸、グリシル-アゼチジンカ

ルボン酸、ヒスチジルーアゼチジンカルボン酸、ヒドロキシリシルーアゼチジンカルボン酸、イソロイシルーアゼチジンカルボン酸、ロイシルーアゼチジンカルボン酸、リシルーアゼチジンカルボン酸、メチオニルーアゼチジンカルボン酸、フェニルアラニルーアゼチジンカルボン酸、プロリルーアゼチジンカルボン酸、セリルーアゼチジンカルボン酸、トレオニルーアゼチジンカルボン酸、トリプトフィルーアゼチジンカルボン酸、チロシルーアゼチジンカルボン酸、バリルーアゼチジンカルボン酸、ナフチルアラニルーアゼチジンカルボン酸、ピペコリルーアゼチジンカルボン酸、オルニチルーアゼチジンカルボン酸、2, 2-ジメチルグリシルーアゼチジンカルボン酸、4-ピリミジノン-3-アセチルーアゼチジンカルボン酸、アゼチジルーアゼチジンカルボン酸なども挙げられる。

## 【0012】

一般式(7)で示される化合物の骨格構造である $\alpha$ -アミノ酸類としては例えば、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシリシン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、ナフチルアラニン、ピペコリン酸、オルニチン、2, 2-ジメチルグリシン、4-ピリミジノン-3-酢酸などが挙げられる。また、一般式(7)で示される化合物としては例えば、下記一般式(8)で示される環状 $\alpha$ -アミノ酸誘導体も挙げられる。



( $\text{R}^5$ および $\text{R}^7$ は前記と同じ意味を表わし、 $m$ は1から10の整数である。)

で示される環状 $\alpha$ -アミノ酸誘導体。

## 【0013】

一般式(8)で示される化合物の骨格構造である環状 $\alpha$ -アミノ酸類としては例えば、アジリジンカルボン酸、アゼチジンカルボン酸、プロリン、ヒドロキシプロ

ロリン、ピペコリン酸、2-カルボキシヘキサメチレンイミン、2-カルボキシヘプタメチレンイミン、2-カルボキシオクタメチレンイミン、2-カルボキシノナメチレンイミン、2-カルボキシデカメチレンイミン、2-カルボキシウンデカメチレンイミン、2-カルボキシドデカメチレンイミン、2-カルボキシトリデカメチレンイミン、2-カルボキシテトラデカメチレンイミン、2-カルボキシペンタデカメチレンイミン、2-カルボキシヘキサデカメチレンイミン、2-カルボキシヘプタデカメチレンイミン、2-カルボキシオクタデカメチレンイミン、2-カルボキシノナデカメチレンイミン、2-カルボキシコサメチレンイミン、2-カルボキシヘンイコサメチレンイミンなどが挙げられる。

## 【0014】

本発明の製造法において、有機塩基の存在下カルボン酸類とカルボン酸活性化剤から混合酸無水物を調製するに際し、一般式(2)で示されるカルボン酸活性化剤としては例えば、塩化炭酸メチル、塩化炭酸エチル、塩化炭酸-n-プロピル、塩化炭酸-n-ブチル、塩化炭酸イソプロピル、塩化炭酸-s-ブチル、塩化炭酸イソブチル、塩化炭酸イソアミル、塩化炭酸シクロペンチル、塩化炭酸シクロヘキシル、塩化バレリル、塩化イソバレリル、塩化ジエチルアセチル、塩化ピバロイルなどの炭素系酸塩化物、塩化ジエチルホスホリル、塩化ジフェニルホスホリル、塩化ジフェニルホスフィンなどのリン系酸塩化物、塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニル、塩化-p-トルエンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化メシチレンスルホニルなどのイオウ系酸塩化物、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などの炭素系酸無水物、n-プルピルホスホン酸無水物 環状三量体、エチルメチルホスフィン酸無水物などのリン系酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などのイオウ系酸無水物等が挙げられる。また例えば、塩化物が臭化物、フッ化物、沃化物に代わったものが挙げられる。

## 【0015】

カルボン酸活性化剤の使用量は、一般式(1)で示されるカルボン酸類に対して通常0.5~5モル倍程度、好ましくは0.9~1.1モル倍程度の範囲である。

## 【0016】

有機塩基とカルボン酸類をカルボン酸活性化剤に反応させ混合酸無水物を調製するに際し、用いられる有機塩基としては、例えばトリメチルアミン、エチルジメチルアミン、ジメチル-*n*-プロピルアミン、ジメチルイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ベンジルジメチルアミン、ジメチルフェニルアミン、ジエチルメチルアミン、メチルジ-*n*-プロピルアミン、メチルジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、トリ-*n*-ブロピルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、トリ-*n*-ペンチルアミン、トリ-*n*-ヘキシルアミン、トリ-*n*-ヘプチルアミン、トリ-*n*-オクチルアミン、キヌクリジン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N, N'-ジメチルピペラジン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、ピリジン、キノリン、イソキノリン、N-メチルイミダゾールなどが挙げられる。

## 【0017】

かかる有機塩基の使用量は、一般式(1)で示されるカルボン酸類に対して通常0.5～5.0モル倍程度、好ましくは0.9～2モル倍程度の範囲である。

## 【0018】

本発明において、一般式(1)で示されるカルボン酸類は、有機塩基を含む溶液としてカルボン酸活性化剤に対して加えてもよいし、カルボン酸類の溶液と有機塩基を別々にカルボン酸活性化剤に併注してもよい。

## 【0019】

混合酸無水物化の反応溶媒としては、通常、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸-*n*-プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸-*n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸-*s*-ブチル、酢酸-*n*-ペンチル、酢酸イソペンチル、酢酸-*s*-ペンチル、酢酸-*n*-ヘキシル、酢酸イソヘキシル、酢酸-*s*-ヘキシル、酢酸メチルセルソルブ、プロピオン酸エチル、*n*-酪酸エチルなどのエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 3-ジオキソラン、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリル、N, N'-ジメチルホルムアミド、N, N'-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ピリジンなどの非プロトン性極性溶媒、クロロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化物

水素類、トルエン、キシレン、ベンゼン、ヘキサン、ヘプタンなどの炭化水素類が挙げられる。使用量は特に限定されない。

## 【0020】

混合酸無水物化の反応温度は、通常、-78~30℃程度の範囲、好ましくは-20~10℃程度の範囲である。また、反応時間は反応温度によって異なるが通常1分~24時間程度の範囲である。

## 【0021】

このようにして調製した混合酸無水物を用い、アミド化反応させるアミン類としては例えば、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-ブロピルアミン、n-ブチルアミン、n-ペンチルアミン、n-ヘキシルアミン、n-ヘプチルアミン、n-オクチルアミン、n-ノニルアミン、n-デシルアミン、n-ウンデシルアミン、n-ドデシルアミン、イソブチルアミン、イソペンチルアミン、イソヘキシルアミン、イソヘプチルアミン、イソオクチルアミン、イソノニルアミン、イソデシルアミン、イソウンデシルアミン、イソドデシルアミン、イソブロピルアミン、s-ブチルアミン、s-ペンチルアミン、s-ヘキシルアミン、s-ヘプチルアミン、s-オクチルアミン、s-ノニルアミン、s-デシルアミン、s-ウンデシルアミン、s-ドデシルアミン、t-ブチルアミン、t-ペンチルアミン、t-ヘキシルアミン、t-ヘプチルアミン、t-オクチルアミン、t-ノニルアミン、t-デシルアミン、t-ウンデシルアミン、t-ドデシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ-n-ブロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ジ-n-ペンチルアミン、ジ-n-ヘキシルアミン、ジ-n-ヘプチルアミン、ジ-n-オクチルアミン、ジ-n-ノニルアミン、ジ-n-デシルアミン、ジ-n-ウンデシルアミン、ジ-n-ドデシルアミンなどの置換アルキルアミン類、ベンジルアミン、o-シアノベンジルアミン、m-シアノベンジルアミン、o-ハロベンジルアミン、m-ハロベンジルアミン、p-ハロベンジルアミン、o-メトキシベンジルアミン、m-メトキシベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、o-ニトロベンジルアミン、m-ニトロベンジルアミン、p-ニトロベンジルアミン、o-アルキルベンジルアミン、m-アルキルベンジルアミン、p-アルキルベンジルアミン、フェネチルアミン、N-ア

ルキルベンジルアミンなどの置換アリールアルキルアミン類、フェニルアミン、  
 o-シアノフェニルアミン、m-シアノフェニルアミン、p-シアノフェニルア  
 ミン、o-ハロフェニルアミン、m-ハロフェニルアミン、p-ハロフェニル  
 アミン、o-メトキシフェニルアミン、m-メトキシフェニルアミン、p-メ  
 トキシフェニルアミン、o-ニトロフェニルアミン、m-ニトロフェニルアミ  
 ン、p-ニトロフェニルアミン、o-アルキルフェニルアミン、m-アルキル  
 フェニルアミン、p-アルキルフェニルアミン、N-アルキルフェニルアミン、  
 N-アリールフェニルアミンなどの置換アリールアミン類、アゼチジンカルボン  
 酸エステル、アラニンエステル、アルギニンエステル、アスパラギンエステル、  
 アスパラギン酸エステル、システインエステル、シスチンエステル、グルタミン  
 酸エステル、グルタミンエステル、グリシンエステル、ヒスチジンエステル、ヒ  
 ドロキシリシンエステル、ヒドロキシプロリンエステル、イソロイシンエステル  
 、ロイシンエステル、リシンエステル、メチオニンエステル、フェニルアラニン  
 エステル、プロリンエステル、セリンエステル、トレオニンエステル、トリプト  
 ファンエステル、チロシンエステル、バリンエステル、ナフチルアラニンエステ  
 ル、ピペコリン酸エステル、オルニチンエステルなどのアミノ酸エステル類、ア  
 ラニルーアゼチジンカルボン酸エステル、アルギニルーアゼチジンカルボン酸エ  
 ステル、アスパラギルーアゼチジンカルボン酸エステル、アスパルチルーアゼチ  
 ッジンカルボン酸エステル、システイニルーアゼチジンカルボン酸エステル、シス  
 チルーアゼチジンカルボン酸エステル、グルタミルーアゼチジンカルボン酸エス  
 テル、グリシルーアゼチジンカルボン酸エステル、ヒスチジルーアゼチジンカル  
 ボン酸エステル、ヒドロキシリルーアゼチジンカルボン酸エステル、イソロイ  
 シルーアゼチジンカルボン酸エステル、ロイシルーアゼチジンカルボン酸エステ  
 ル、リシルーアゼチジンカルボン酸エステル、メチオニルーアゼチジンカルボン  
 酸エステル、フェニルアラニルーアゼチジンカルボン酸エステル、プロリルーア  
 ゼチジンカルボン酸エステル、セリルーアゼチジンカルボン酸エステル、トレオ  
 ニルーアゼチジンカルボン酸エステル、トリプトフィルーアゼチジンカルボン酸  
 エステル、チロシルーアゼチジンカルボン酸エステル、バリルーアゼチジンカル  
 ボン酸エステル、ナフチルアラニルーアゼチジンカルボン酸エステル、ピペコリ

ルーアゼチジンカルボン酸エステル、オルニチルーアゼチジンカルボン酸エステル、2,2-ジメチルグリシルーアゼチジンカルボン酸エステル、4-ピリミジノン-3-アセチルーアゼチジンカルボン酸エステル、アゼチジルーアゼチジンカルボン酸エステルなどのペプチド類、2-アミノオキサゾール類、2-アミノイミダゾール類、2-アミノチアゾール類、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンなどのヒドロキシルアミン類、1-メチル-1-フェニルヒドラジンなどのヒドラジン類が挙げられる。

## 【0022】

また、アミン類は塩酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの酸塩であってもよい。その場合は反応系中でフリー化のために有機アミン類と等量以上の塩基を使用する。

## 【0023】

アミン類の使用量は、一般式(1)で示されるカルボン酸類に対して通常0.5～5モル倍程度、好ましくは0.7～2モル倍程度の範囲である。

## 【0024】

アミド化の反応溶媒としては、前記、混合酸無水物化で使用した溶媒と同様のものが挙げられる。使用量は特に限定されない。

## 【0025】

アミド化の反応温度は、通常、-78～50℃程度の範囲、好ましくは-20～30℃程度の範囲である。また、反応時間は反応温度によって異なるが通常10分～48時間程度の範囲である。

## 【0026】

反応終了後、得られた反応混合物を、酸洗浄、水洗浄、アルカリ洗浄、水洗浄を順次行うことにより、一般式(5)で示されるアミド化合物を得ることができる。

## 【0027】

## 【発明の効果】

有機塩基の存在下カルボン酸類とカルボン酸活性化剤から混合酸無水物を調製するに際し、一般的な反応方法、すなわち、カルボン酸活性化剤を、カルボン酸類

および有機塩基を含む溶液に滴下すると、比較例に示すように、酸無水物が副生し混合酸無水物の選択性は極めて低い。これに対し、本発明の反応方法、すなわち、カルボン酸類および有機塩基を、カルボン酸活性化剤を含む溶液に滴下すれば、実施例に示すように、混合酸無水物の選択性を極めて高くできる。

さらに、本発明方法で調製した混合酸無水物とアミン類を反応させる場合、極めて優れた収率で、アミド化合物を得ることができる。

#### 【0028】

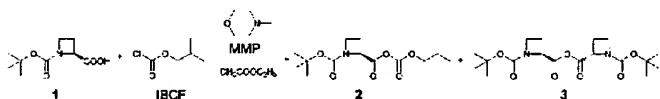
従来の製造法では収率が不十分な場合に、本発明方法は非常に有効である。さらに、従来の製造法において長時間滴下により収率が低下する場合、本発明においては、長時間滴下であっても収率よく目的物を得ることができ工業化の観点からも特に有利である。

#### 【0029】

#### 【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。

#### 【0030】



#### (実施例 1)

Boc-L-アゼチジンカルボン酸1 (10.00 g, 0.0497 mol)、酢酸エチル (26 g) に対しN-メチルモルホリン (5.03 g, 0.0497 mol) を室温で加え、攪拌下溶解し、基質溶液を調製した。

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、塩化炭酸イソブチル (6.79 g, 0.0497 mol)、酢酸エチル (26 g) を加え、攪拌下、内温-10°C以下まで冷却した。これに、先に調製した基質溶液を内温-5±2°Cで1.5時間かけて滴下した。このままの温度で30分保温し、得られた白色スラリーの一部 (約100 mg) を採取し、乾燥した高速液体クロマトグラフィー用テトラヒドロフラン (5 mL) を加え、よく混合後メ

ンブレンフィルターで濾過した。濾液を直ちに高速液体クロマトグラフィー分析（ゾルバックスCNカラム 4. 6Φ×250mm、ヘキサン/THF (0. 1%トリフルオロ酢酸) 85/15、UV 210nm）に供し、混合酸無水物2（保持時間 5. 8分）と酸無水物3（保持時間 10. 6分）の面百値（ブランクを除く）を計算したところ、2/3は97. 5/2. 5であった。基質1（保持時間 7. 8分）は検出されなかった。

## 【0031】

## (実施例2)

N-メチルモルホリンの仕込量を5. 13g (0. 0507mol)、基質溶液の滴下時間を0. 75時間とした以外は実施例1と同様に実施したところ、2/3は96. 6/3. 4であった。基質1は検出されなかった。

## 【0032】

## (実施例3)

N-メチルモルホリンの仕込量を5. 33g (0. 0527mol)、基質溶液の滴下時間を0. 75時間とした以外は実施例1と同様に実施したところ、2/3は90. 3/9. 7であった。基質1は検出されなかった。

## 【0033】

## (実施例4)

N-メチルモルホリンの仕込量を4. 93g (0. 0487mol)、基質溶液の滴下時間を0. 75時間とした以外は実施例1と同様に実施したところ、2/3は96. 5/2. 6であった。残りの0. 9%は基質1であった。

## 【0034】

## (実施例5)

N-メチルモルホリンの仕込量を5. 53g (0. 0547mol)、基質溶液の滴下時間を0. 75時間、温度を5±2°Cとした以外は実施例1と同様に実施したところ、2/3は84. 7/13. 4であった。残りの1. 9%は基質1のイソブチルエステルであった。基質1は検出されなかった。

## 【0035】

## (実施例6)

N-メチルモルホリンの仕込量を5.53g (0.0547mol) とし、基質溶液の滴下時間を0.75時間とした以外は実施例1と同様に実施したところ、2/3は85.4/14.6であった。基質1は検出されなかった。

## 【0036】

## (実施例7)

N-メチルモルホリンの仕込量を5.53g (0.0547mol)、基質溶液の滴下時間を0.75時間、温度を-12±2°Cとした以外は実施例1と同様に実施したところ、2/3は85.0/15.0であった。基質1は検出されなかった。

## 【0037】

## (実施例8)

N-メチルモルホリンの仕込量を5.53g (0.0547mol)とした以外は実施例1と同様に実施したところ、2/3は84.8/15.2であった。基質1は検出されなかった。

## 【0038】

## (実施例9)

N-メチルモルホリンの仕込量を5.53g (0.0547mol)、基質溶液の滴下時間を3時間とした以外は実施例1と同様に実施したところ、2/3は84.6/15.4であった。基質1は検出されなかった。

## 【0039】

## (実施例10)

N-メチルモルホリンの仕込量を5.53g (0.0547mol)、基質溶液の滴下時間を8時間とした以外は実施例1と同様に実施したところ、2/3は79.7/19.7であった。基質1は検出されなかった。

## 【0040】

## (実施例11)

N-メチルモルホリンの仕込量を5.53g (0.0547mol)とした以外は実施例1と同様に基質溶液を調製した。

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、

塩化炭酸イソブチル (6.79 g, 0.0497 mol) を加え、攪拌下、内温-10°C以下まで冷却した。これに、先に調製した基質溶液を内温-5±2°Cで1.5時間かけて滴下し、このままの温度で30分保温した。2/3は88.5/11.5であった。基質1は検出されなかった。

## 【0041】

## (比較例1)

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、Boc-L-アゼチジンカルボン酸 (10.00 g, 0.0497 mol)、酢酸エチル (26 g)、N-メチルモルホリン (5.53 g, 0.0547 mol) を室温で加え、攪拌下溶解させた後、内温を-10°C以下まで冷却した。これに、塩化炭酸イソブチル (6.79 g, 0.0497 mol) を内温-5±2°Cで1.5時間かけて滴下し、このままの温度で30分保温した。2/3の比は21.3/78.7であった。基質1は検出されなかった。

## 【0042】

以上の結果を下記表に示す。

【表1】

## 高選択性的混合酸無水物2の合成

番号	仕込法	溶媒量(WR)	MMP量(MR)	滴下時間(h)	滴下温度(°C)	2/3
実施例 1	1を含む溶液をIBCFに滴下	5.2	1.0	1.5	-5±2	97.5/2.5
実施例 2	1を含む溶液をIBCFに滴下	5.2	1.02	0.75	-5±2	96.6/3.4
実施例 3	1を含む溶液をIBCFに滴下	5.2	1.06	0.75	-5±2	90.3/9.7
実施例 4	1を含む溶液をIBCFに滴下	5.2	0.98	0.75	-5±2	96.5/2.6
実施例 5	1を含む溶液をIBCFに滴下	5.2	1.1	0.75	5±2	84.7/13.4
実施例 6	1を含む溶液をIBCFに滴下	5.2	1.1	0.75	-5±2	85.4/14.6
実施例 7	1を含む溶液をIBCFに滴下	5.2	1.1	0.75	-12±2	85.0/15.0
実施例 8	1を含む溶液をIBCFに滴下	5.2	1.1	1.5	-5±2	84.8/15.2
実施例 9	1を含む溶液をIBCFに滴下	5.2	1.1	3	-5±2	84.6/15.4
実施例 10	1を含む溶液をIBCFに滴下	5.2	1.1	8	-5±2	79.7/19.7
実施例 11	1を含む溶液をIBCFに滴下	2.6	1.1	1.5	-5±2	88.5/11.5
比較例 1	IBCFを1を含む溶液に滴下	2.6	1.1	1.5	-5±2	21.3/78.7

WR: 重量比 対 1. MR: モル比 対 1. 2/3: ブランクを除いたLC面百値(%)。

## 【0043】

## (参考例1) 酸無水物3の保持時間の決定

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、Boc-L-アゼチジンカルボン酸1 (5.00 g, 0.0248 mol)、t-ブチルメチルエーテル (40 g)、N-メチルモルホリン (3.77 g, 0.0373 mol) を室温で加え、攪拌下溶解させた後、内温を-25°Cまで冷却した。これに、塩化メシリル (1.42 g, 0.0124 mol) を内温-5±2°Cで滴下した。このままの温度で30分保温した。

25～-20℃で15分かけて滴下した。-20～-10℃で8時間保温した。得られたスラリーの一部を採取し、メンブレンフィルターで濾過した液を高速液体クロマトグラフィー分析に供したところ、1は検出されず、保持時間10.6分にピークが検出されたのみであった。また、濾過残を水に溶解し、これを1の分析用の逆相高速液体クロマトグラフィー分析に供したところ、1は検出されなかった。従って、10.6分ピークを3と決定した。

## 【0044】

(実施例12) 実施例1に従って得られる混合酸無水物化マスを用いる、Boc-L-アゼチジンカルボン酸 n-ブチルアミドの合成

Boc-L-アゼチジンカルボン酸1 (10.00g, 0.0497mol) 、酢酸エチル (26g) に対しN-メチルモルホリン (5.03g, 0.0497mol) を室温で加え、攪拌下溶解し、基質溶液を調製した。

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、塩化炭酸イソブチル (6.79g, 0.0497mol) 、酢酸エチル (26g) を加え、攪拌下、内温-10℃以下まで冷却した。これに、先に調製した基質溶液を内温-5±2℃で1.5時間かけて滴下し、このままの温度で30分保温した。これに、n-ブチルアミン (3.63g, 0.0497mol) を-5℃以下で1時間かけて滴下し、このままの温度で3時間保温した。

反応終了後、10℃以下で1%塩酸 (35g) を滴下し30分攪拌後、静置分液し、有機層を5～10℃で9%食塩水 (17g) にて洗浄し、静置分液した。得られた有機層を15～30℃で5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (8g) にて洗浄し、静置分液した後、有機層を25～35℃でイオン交換水 (15g) にて洗浄し、静置分液した。得られた有機層を減圧濃縮して淡黄色透明の目的物の溶液 (21.8g) を得た。この含量を、高速液体クロマトグラフィーにて分析したところ56.1%であった。純分得量は12.23g (収率96.0%, 1基準) であった。

## 【0045】

(実施例12の2) 実施例12のn-ブチルアミンの替わりに、以下の各種アミン類を用いても同様にして目的とするアミド化合物が得られる。

アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-ブロピルアミン、n-ペンチルアミン、n-ヘキシルアミン、n-ヘプチルアミン、n-オクチルアミン、n-ノニルアミン、n-デシルアミン、n-ウンデシルアミン、n-ドデシルアミン、イソブチルアミン、イソペンチルアミン、イソヘキシルアミン、イソヘプチルアミン、イソオクチルアミン、イソノニルアミン、イソデシルアミン、イソウンデシルアミン、イソドデシルアミン、イソプロピルアミン、s-ブチルアミン、s-ペンチルアミン、s-ヘキシルアミン、s-ヘプチルアミン、s-オクチルアミン、s-ノニルアミン、s-デシルアミン、s-ウンデシルアミン、s-ドデシルアミン、t-ブチルアミン、t-ペンチルアミン、t-ヘキシルアミン、t-ヘプチルアミン、t-オクチルアミン、t-ノニルアミン、t-デシルアミン、t-ウンデシルアミン、t-ドデシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ-n-ブロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ジ-n-ペンチルアミン、ジ-n-ヘキシルアミン、ジ-n-ヘプチルアミン、ジ-n-オクチルアミン、ジ-n-ノニルアミン、ジ-n-デシルアミン、ジ-n-ウンデシルアミン、ジ-n-ドデシルアミン、ベンジルアミン、o-シアノベンジルアミン、m-シアノベンジルアミン、o-クロロベンジルアミン、m-クロロベンジルアミン、p-クロロベンジルアミン、o-メトキシベンジルアミン、m-メトキシベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、o-ニトロベンジルアミン、m-ニトロベンジルアミン、p-ニトロベンジルアミン、o-メチルベンジルアミン、m-メチルベンジルアミン、p-メチルベンジルアミン、フェニルアミン、N-メチルベンジルアミン、フェニルアミン、o-シアノフェニルアミン、m-シアノフェニルアミン、p-シアノフェニルアミン、o-クロロフェニルアミン、m-クロロフェニルアミン、p-クロロフェニルアミン、o-メトキシフェニルアミン、m-メトキシフェニルアミン、p-メトキシフェニルアミン、o-ニトロフェニルアミン、m-ニトロフェニルアミン、p-ニトロフェニルアミン、o-メチルフェニルアミン、m-メチルフェニルアミン、p-メチルフェニルアミン、N-メチルフェニルアミン、ジフェニルアミン、アゼチジンカルボン酸メチルエステル塩酸塩、アラニンメチルエステル塩酸塩、アスパラギンメチルエステル塩酸塩、アスパラギン酸ジメチルエステル塩酸塩、S

—ベンジルシスティンメチルエステル塩酸塩、グルタミン酸ジメチルエステル塩酸塩、グルタミンメチルエステル塩酸塩、グリシンメチルエステル塩酸塩、ヒスチジンメチルエステル塩酸塩、N, O-ジベンジルヒドロキシリシンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルヒドロキシプロリンメチルエステル塩酸塩、イソロイシンメチルエステル塩酸塩、ロイシンメチルエステル塩酸塩、N-カルボベンジルオキシリシンメチルエステル塩酸塩、メチオニンメチルエステル塩酸塩、フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩、プロリンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルセリンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルトレオニンメチルエステル塩酸塩、トリプトファンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルチロシンメチルエステル塩酸塩、バリンメチルエステル塩酸塩、ナフチルアラニンメチルエステル塩酸塩、ピペコリン酸メチルエステル塩酸塩、N-カルボベンジルオキシオルニチンメチルエステル塩酸塩、(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エチル、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、1-メチル-1-フェニルヒドラジン。

## 【0046】

(比較例2) 比較例1に従って得られる混合酸無水物化マスを用いる、Boc-L-アゼチジンカルボン酸 n-ブチルアミドの合成

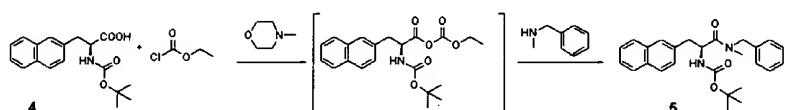
攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、Boc-L-アゼチジンカルボン酸1 (10.00 g, 0.0497 mol)、酢酸エチル (26 g)、N-メチルモルホリン (5.53 g, 0.0547 mol) を室温で加え、攪拌下溶解させた後、内温を-10°C以下まで冷却した。これに、塩化炭酸イソブチル (6.79 g, 0.0497 mol) を内温-5°Cで1.5時間かけて滴下した。このままの温度で1時間保温し、n-ブチルアミン (3.63 g, 0.0497 mol) を-5°C以下で1時間かけて滴下し、このままの温度で3時間保温した。

反応終了後、10°C以下でイオン交換水 (30 g) を滴下後、攪拌・分液し、続いて室温にて有機層を1.8%塩酸 (14 g) で洗浄・分液し、さらにを室温にて2%水酸化ナトリウム水溶液 (3.8 g) にて洗浄・分液した。得られた有機層を室温でイオン交換水 (6 g) にて洗浄・分液し、減圧濃縮して淡黄色液体 (

11. 96 g)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150 g、展開溶媒 ヘキサン/酢酸エチル 1:1~1:3)に供し、無色透明液体の目的物(8.01 g、LC純度97.1%、収率60.7% 1基準)を得た。

## 【0047】

(実施例13) Boc-L-ナフチルアラニンのN-メチルベンジルアミド5の合成



Boc-L-ナフチルアラニン4(10.00 g、0.0314 mol)、酢酸エチル(26 g)を室温で加え、攪拌下溶解し、基質溶液を調製した。

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、塩化炭酸エチル(3.51 g、純度97%、0.0314 mol)、酢酸エチル(26 g)を加え、攪拌下、内温-10°C以下まで冷却した。これに、先に調製した基質溶液およびN-メチルモルホリン(3.18 g、0.0314 mol)を内温-5±2°Cで45分かけて併注し、このままの温度で30分保温した。これに対し、N-メチルベンジルアミン(3.80 g、0.0314 mol)を内温-5~0°Cで20分かけて滴下し、このままの温度で3時間保温した。

反応終了後、10°C以下で1%塩酸(22 g)を滴下し10分攪拌後、静置分液し、有機層を5~10°Cでイオン交換水(15 g)にて洗浄し、静置分液した。得られた有機層を15~30°Cで5%炭酸水素ナトリウム水溶液(26 g)にて洗浄し、静置分液した後、有機層を25~35°Cでイオン交換水(15 g)にて洗浄し、静置分液した。得られた有機層を減圧濃縮して白色固体(13.12 g)を得た。目的物5の含量は88.89% (LC面百) であり、収率は89.9% (4基準) であった。

## 【0048】

(実施例13の2) 実施例13のN-メチルベンジルアミンの替わりに、以下の各種アミン類を用いても同様にして目的とするアミド化合物が得られる。

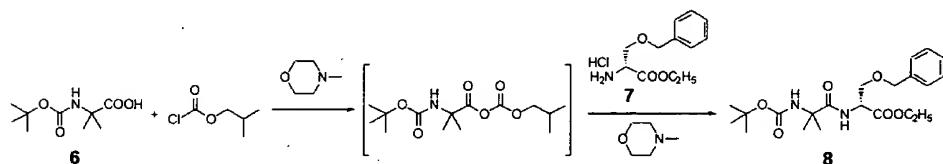
アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-ブロピルアミン、n-ブチルア

ミン、n-ペンチルアミン、n-ヘキシルアミン、n-ヘプチルアミン、n-オクチルアミン、n-ノニルアミン、n-デシルアミン、n-ウンデシルアミン、n-ドデシルアミン、イソブチルアミン、イソペンチルアミン、イソヘキシルアミン、イソヘプチルアミン、イソオクチルアミン、イソノニルアミン、イソデシルアミン、イソウンデシルアミン、イソドデシルアミン、イソプロピルアミン、s-ブチルアミン、s-ペンチルアミン、s-ヘキシルアミン、s-ヘプチルアミン、s-オクチルアミン、s-ノニルアミン、s-デシルアミン、s-ウンデシルアミン、s-ドデシルアミン、t-ブチルアミン、t-ペンチルアミン、t-ヘキシルアミン、t-ヘプチルアミン、t-オクチルアミン、t-ノニルアミン、t-デシルアミン、t-ウンデシルアミン、t-ドデシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ-n-ブロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ジ-n-ペンチルアミン、ジ-n-ヘキシルアミン、ジ-n-ヘプチルアミン、ジ-n-オクチルアミン、ジ-n-ノニルアミン、ジ-n-デシルアミン、ジ-n-ウンデシルアミン、ジ-n-ドデシルアミン、ベンジルアミン、o-シアノベンジルアミン、m-シアノベンジルアミン、o-クロロベンジルアミン、m-メトキシベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、o-ニトロベンジルアミン、m-ニトロベンジルアミン、p-ニトロベンジルアミン、o-メチルベンジルアミン、m-メチルベンジルアミン、p-メチルベンジルアミン、フェネチルアミン、フェニルアミン、o-シアノフェニルアミン、m-シアノフェニルアミン、p-シアノフェニルアミン、o-クロロフェニルアミン、m-クロロフェニルアミン、p-クロロフェニルアミン、o-メトキシフェニルアミン、m-メトキシフェニルアミン、p-メトキシフェニルアミン、o-ニトロフェニルアミン、m-ニトロフェニルアミン、p-ニトロフェニルアミン、o-メチルフェニルアミン、m-メチルフェニルアミン、p-メチルフェニルアミン、N-メチルフェニルアミン、ジフェニルアミン、アゼチジンカルボン酸メチルエステル塩酸塩、アラニンメチルエステル塩酸塩、アスパラギンメチルエステル塩酸塩、アスパラギン酸ジメチルエステル塩酸塩、S-ベンジルシステインメチルエステル塩酸塩、グルタミン酸ジメチルエステル塩酸塩、グ

ルタミンメチルエステル塩酸塩、グリシンメチルエステル塩酸塩、ヒスチジンメチルエステル塩酸塩、N, O-ジベンジルヒドロキシリシンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルヒドロキシプロリンメチルエステル塩酸塩、イソロイシンメチルエステル塩酸塩、ロイシンメチルエステル塩酸塩、N-カルボベンジルオキシリシンメチルエステル塩酸塩、メチオニンメチルエステル塩酸塩、フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩、プロリンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルセリシンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルトレオニンメチルエステル塩酸塩、トリプトファンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルチロシンメチルエステル塩酸塩、バリンメチルエステル塩酸塩、ナフチルアラニンメチルエステル塩酸塩、ピペコリン酸メチルエステル塩酸塩、N-カルボベンジルオキシオルニチンメチルエステル塩酸塩、(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エチル、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、1-メチル-1-フェニルヒドラジン。

【0049】

(実施例14) ジペプチド8の合成



Boc-2, 2-ジメチルグリシン6 (11.15 g, 0.0542 mol)、テトラヒドロフラン (56 g) に対しN-メチルモルホリン (5.59 g, 0.0542 mol) を室温で加え、攪拌下溶解し、基質溶液を調製した。

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、塩化炭酸イソブチル (7.56 g, 0.0542 mol)、テトラヒドロフラン (70 g) を加え、攪拌下、内温-10°C以下まで冷却した。これに、先に調製した基質溶液を内温-7±2°Cで1.5時間かけて滴下し、このままの温度で1時間保温した。これに、O-ベンジル-D-セリンエチルエステル塩酸塩7 (13.97 g, 0.0539 mol) を内温-7±2°Cで仕込み、N-メチルモルホリン (6.10 g, 0.0593 mol) を内温-7±2°Cで45分かけて滴下し、このままの温度で2時間保温した。

反応終了後、酢酸エチル (57 g) を-5~5°Cで仕込み、1%塩酸 (57 g) を-5~5°Cで滴下し10分攪拌後、静置分液し、有機層を0~10°Cでイオン交換水 (56 g) にて洗浄し、静置分液した。得られた有機層を10~30°Cで5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (28 g) にて洗浄し、静置分液した後、有機層を10~30°Cでイオン交換水 (28 g) にて洗浄し、静置分液して目的物8を含む溶液 (184.22 g) を得た。8の含量は11.3% (LC-IS法) であり、収率は94.0% (7基準) であった。

## 【0050】

## (実施例14の2)

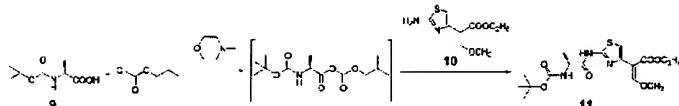
実施例14のO-ベンジル-D-セリンエチルエステル塩酸塩の替わりに、以下の各種アミン類を用いても同様にして目的とするアミド化合物が得られる。

アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-ブロピルアミン、n-ブチルアミン、n-ペニチルアミン、n-ヘキシルアミン、n-ヘプチルアミン、n-オクチルアミン、n-ノニルアミン、n-デシルアミン、n-ウンデシルアミン、n-ドデシルアミン、イソブチルアミン、イソペニチルアミン、イソヘキシルアミン、イソヘプチルアミン、イソオクチルアミン、イソノニルアミン、イソデシルアミン、イソウンデシルアミン、イソドデシルアミン、イソブロピルアミン、s-ブチルアミン、s-ペニチルアミン、s-ヘキシルアミン、s-ヘプチルアミン、s-オクチルアミン、s-ノニルアミン、s-デシルアミン、s-ウンデシルアミン、s-ドデシルアミン、t-ブチルアミン、t-ペニチルアミン、t-ヘキシルアミン、t-ヘプチルアミン、t-オクチルアミン、t-ノニルアミン、t-デシルアミン、t-ウンデシルアミン、t-ドデシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ-n-ブロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ジ-n-ペニチルアミン、ジ-n-ヘキシルアミン、ジ-n-ヘプチルアミン、ジ-n-オクチルアミン、ジ-n-ノニルアミン、ジ-n-デシルアミン、ジ-n-ウンデシルアミン、ジ-n-ドデシルアミン、ベンジルアミン、O-シアノベンジルアミン、m-シアノベンジルアミン、O-クロロベンジルアミン、m-クロロベンジルアミン、p-クロロベンジルアミン、O-メトキシベンジルアミン、m-メトキシベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、O-

ニトロベンジルアミン、m-ニトロベンジルアミン、p-ニトロベンジルアミン、o-メチルベンジルアミン、m-メチルベンジルアミン、p-メチルベンジルアミン、フェネチルアミン、N-メチルベンジルアミン、フェニルアミン、o-シアノフェニルアミン、m-シアノフェニルアミン、p-シアノフェニルアミン、o-クロロフェニルアミン、m-クロロフェニルアミン、p-クロロフェニルアミン、o-メトキシフェニルアミン、m-メトキシフェニルアミン、p-メトキシフェニルアミン、o-ニトロフェニルアミン、m-ニトロフェニルアミン、p-ニトロフェニルアミン、o-メチルフェニルアミン、m-メチルフェニルアミン、p-メチルフェニルアミン、N-メチルフェニルアミン、ジフェニルアミン、アゼチジンカルボン酸メチルエステル塩酸塩、アラニンメチルエステル塩酸塩、アスパラギンメチルエステル塩酸塩、アスパラギン酸ジメチルエステル塩酸塩、S-ベンジルシステインメチルエステル塩酸塩、グルタミン酸ジメチルエステル塩酸塩、グルタミンメチルエステル塩酸塩、グリシンメチルエステル塩酸塩、ヒスチジンメチルエステル塩酸塩、N, O-ジベンジルヒドロキシリシンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルヒドロキシプロリンメチルエステル塩酸塩、イソロイシンメチルエステル塩酸塩、ロイシンメチルエステル塩酸塩、N-カルボベンジルオキシリシンメチルエステル塩酸塩、メチオニンメチルエステル塩酸塩、フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩、プロリンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルセリンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルトレオニンメチルエステル塩酸塩、トリプトファンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルチロシンメチルエステル塩酸塩、バリンメチルエステル塩酸塩、ナフチルアラニンメチルエステル塩酸塩、ピペコリン酸メチルエステル塩酸塩、N-カルボベンジルオキシオルニチンメチルエステル塩酸塩、(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エチル、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、1-メチル-1-フェニルヒドラジン。

【0051】

(実施例15) N-Boc-L-アラニル-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エチル(Z体) 11の合成



Boc-L-アラニン9 (9. 64 g, 0. 0510 mol)、テトラヒドロフラン (24 g) に対しN-メチルモルホリン (5. 16 g, 0. 0510 mol) を室温で加え、攪拌下溶解し、基質溶液を調製した。

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、塩化炭酸イソブチル (7. 10 g, 0. 0510 mol)、テトラヒドロフラン (24 g) を加え、攪拌下、内温-10°C以下まで冷却した。これに、先に調製した基質溶液を内温-5°C以下で滴下し、-10~-5°Cで30分保温した。これに対し、あらかじめ調製しておいた、(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エチル (Z体) 10 (8. 76 g, 0. 0382 mol) とテトラヒドロフラン (66 g) から成る溶液を20±2°Cで2時間かけて滴下し、このままの温度で24時間保温した。

反応終了後、0. 3% 塩酸 (8. 8 g) を10°C以下で滴下し、同温度で攪拌後、静置分液した。得られた有機層を5~10°Cで20%食塩水 (8. 8 g) にて洗浄し、静置分液した後、有機層に対し30°C以下でイオン交換水 (18 g)、6%炭酸水素ナトリウム水溶液 (8. 8 g) を仕込み、攪拌、静置分液した。得られた有機層を30°C以下で20%食塩水 (8. 8 g) にて洗浄し、静置分液し、減圧濃縮して目的物11を含む溶液 (40. 73 g) を得た。11の含量は33. 0% (LC-MS法) であり、収率は88. 0% (10基準) であった。

#### 【0052】

##### (実施例15の2)

実施例15の(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エチル (Z体) の替わりに、以下の各種アミン類を用いても同様にして目的とするアミド化合物が得られる。

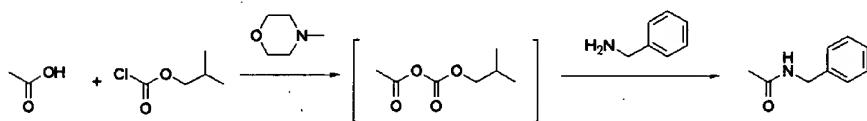
アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-ブロピルアミン、n-ブチルアミン、n-ペンチルアミン、n-ヘキシルアミン、n-ヘプチルアミン、n-オクチルアミン、n-ノニルアミン、n-デシルアミン、n-ウンデシルアミン、n-ドデシルアミン、イソブチルアミン、イソペンチルアミン、イソヘキシル

アミン、イソヘプチルアミン、イソオクチルアミン、イソノニルアミン、イソデシルアミン、イソウンデシルアミン、イソドデシルアミン、イソプロピルアミン、s-ブチルアミン、s-ペンチルアミン、s-ヘキシルアミン、s-ヘプチルアミン、s-オクチルアミン、s-ノニルアミン、s-デシルアミン、s-ウンデシルアミン、s-ドデシルアミン、t-ブチルアミン、t-ペンチルアミン、t-ヘキシルアミン、t-ヘプチルアミン、t-オクチルアミン、t-ノニルアミン、t-デシルアミン、t-ウンデシルアミン、t-ドデシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ-n-ブロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ジ-n-ペンチルアミン、ジ-n-ヘキシルアミン、ジ-n-ヘプチルアミン、ジ-n-オクチルアミン、ジ-n-ノニルアミン、ジ-n-デシルアミン、ジ-n-ウンデシルアミン、ジ-n-ドデシルアミン、ベンジルアミン、o-シアノベンジルアミン、m-シアノベンジルアミン、o-クロロベンジルアミン、m-クロロベンジルアミン、p-クロロベンジルアミン、o-メトキシベンジルアミン、m-メトキシベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、o-ニトロベンジルアミン、m-ニトロベンジルアミン、p-ニトロベンジルアミン、o-メチルベンジルアミン、m-メチルベンジルアミン、p-メチルベンジルアミン、フェネチルアミン、N-メチルベンジルアミン、フェニルアミン、o-シアノフェニルアミン、m-シアノフェニルアミン、p-シアノフェニルアミン、o-クロロフェニルアミン、m-クロロフェニルアミン、p-クロロフェニルアミン、o-メトキシフェニルアミン、m-メトキシフェニルアミン、p-メトキシフェニルアミン、o-ニトロフェニルアミン、m-ニトロフェニルアミン、p-ニトロフェニルアミン、o-メチルフェニルアミン、m-メチルフェニルアミン、N-メチルフェニルアミン、ジフェニルアミン、アゼチジンカルボン酸メチルエステル塩酸塩、アラニンメチルエステル塩酸塩、アスパラギンメチルエステル塩酸塩、アスパラギン酸ジメチルエステル塩酸塩、S-ベンジルシスティンメチルエステル塩酸塩、グルタミン酸ジメチルエステル塩酸塩、グルタミンメチルエステル塩酸塩、グリシンメチルエステル塩酸塩、ヒスチジンメチルエステル塩酸塩、N, O-ジベンジルヒドロキシリシンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルヒドロキシプロリンメチルエステル

塩酸塩、イソロイシンメチルエステル塩酸塩、ロイシンメチルエステル塩酸塩、N-カルボベンジルオキシリシンメチルエステル塩酸塩、メチオニンメチルエスチル塩酸塩、フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩、プロリンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルセリンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルトレオニンメチルエステル塩酸塩、トリプトファンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルチロシンメチルエステル塩酸塩、バリンメチルエステル塩酸塩、ナフチルアラニンメチルエステル塩酸塩、ピペコリン酸メチルエステル塩酸塩、N-カルボベンジルオキシオルニチンメチルエステル塩酸塩、(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エチル、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、1-メチル-1-フェニルヒドラジン。

## 【0053】

(実施例16) N-ベンジルアセトアミドの合成



酢酸 (4.20 g, 0.0700 mol)、酢酸エチル (11 g) に対し N-メチルモルホリン (7.08 g, 0.0700 mol) を室温で加え、攪拌下混合し、基質溶液を調製した。

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、塩化炭酸イソブチル (9.56 g, 0.0700 mol)、酢酸エチル (10 g) を加え、攪拌下、内温-10°C以下まで冷却した。これに、先に調製した基質溶液を内温-6~-2°Cで2時間かけて滴下し、このままの温度で30分保温した。これに、ベンジルアミン (7.50 g, 0.0700 mol) を-4~0°Cで1時間かけて滴下し、このままの温度で3時間保温した。

反応終了後、10°C以下で1%塩酸 (23 g) を滴下し30分攪拌後、静置分液し、有機層を5~10°Cで9%食塩水 (7 g) にて洗浄し、静置分液した。得られた有機層を15~30°Cで5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (11.8 g) にて洗浄し、静置分液した後、有機層を25~35°Cでイオン交換水 (6 g) にて洗浄し、静置分液した。得られた有機層を減圧濃縮して淡黄色透明溶液あるいは白

色固体の目的物 (10.04 g) を得た。この含量を、ガスクロマトグラフィーにて分析したところ 86.5% であった。純分得量は 8.68 g (収率 87.8%、酢酸基準) であった。不純物含量は次のとおりであった。ジイソブチルカーボネート 2.0%、N-(イソブチルオキシカルボニル)-ベンジルアミン 2.5%。

## 【0054】

(実施例 16 の 2) 実施例 16 のベンジルアミンの替わりに、以下の各種アミン類を用いても同様にして目的とするアミド化合物が得られる。

アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-ブロピルアミン、n-ブチルアミン、n-ペンチルアミン、n-ヘキシルアミン、n-ヘプチルアミン、n-オクチルアミン、n-ノニルアミン、n-デシルアミン、n-ウンデシルアミン、n-ドデシルアミン、イソブチルアミン、イソペンチルアミン、イソヘキシルアミン、イソヘプチルアミン、イソオクチルアミン、イソノニルアミン、イソデシルアミン、イソウンデシルアミン、イソドデシルアミン、イソブロピルアミン、s-ブチルアミン、s-ペンチルアミン、s-ヘキシルアミン、s-ヘプチルアミン、s-オクチルアミン、s-ノニルアミン、s-デシルアミン、s-ウンデシルアミン、s-ドデシルアミン、t-ブチルアミン、t-ペンチルアミン、t-ヘキシルアミン、t-ヘプチルアミン、t-オクチルアミン、t-ノニルアミン、t-デシルアミン、t-ウンデシルアミン、t-ドデシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ-n-ブロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ジ-n-ペンチルアミン、ジ-n-ヘキシルアミン、ジ-n-ヘプチルアミン、ジ-n-オクチルアミン、ジ-n-ノニルアミン、ジ-n-デシルアミン、ジ-n-ウンデシルアミン、ジ-n-ドデシルアミン、o-シアノベンジルアミン、m-シアノベンジルアミン、o-クロロベンジルアミン、m-クロロベンジルアミン、p-クロロベンジルアミン、o-メトキシベンジルアミン、m-メトキシベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、o-ニトロベンジルアミン、m-ニトロベンジルアミン、p-ニトロベンジルアミン、o-メチルベンジルアミン、m-メチルベンジルアミン、p-メチルベンジルアミン、フェネチルアミン、N-メチルベンジルアミン、フェニルアミン、o-シアノフェニ

ルアミン、m-シアノフェニルアミン、p-シアノフェニルアミン、o-クロロフェニルアミン、m-クロロフェニルアミン、p-クロロフェニルアミン、o-メトキシフェニルアミン、m-メトキシフェニルアミン、p-メトキシフェニルアミン、o-ニトロフェニルアミン、m-ニトロフェニルアミン、p-ニトロフェニルアミン、o-メチルフェニルアミン、m-メチルフェニルアミン、p-メチルフェニルアミン、N-メチルフェニルアミン、ジフェニルアミン、アゼチジンカルボン酸メチルエステル塩酸塩、アラニンメチルエステル塩酸塩、アスパラギンメチルエステル塩酸塩、アスパラギン酸ジメチルエステル塩酸塩、S-ベンジルシステインメチルエステル塩酸塩、グルタミン酸ジメチルエステル塩酸塩、グルタミンメチルエステル塩酸塩、グリシンメチルエステル塩酸塩、ヒスチジンメチルエステル塩酸塩、N, O-ジベンジルヒドロキシリシンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルヒドロキシプロリンメチルエステル塩酸塩、イソロイシンメチルエステル塩酸塩、ロイシンメチルエステル塩酸塩、N-カルボベンジルオキシリシンメチルエステル塩酸塩、メチオニンメチルエステル塩酸塩、フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩、プロリンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルセリンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルトレオニンメチルエステル塩酸塩、トリプトファンメチルエステル塩酸塩、O-ベンジルチロシンメチルエステル塩酸塩、バリンメチルエステル塩酸塩、ナフチルアラニンメチルエステル塩酸塩、ピペコリン酸メチルエステル塩酸塩、N-カルボベンジルオキシオルニチンメチルエステル塩酸塩、(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エチル、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、1-メチル-1-フェニルヒドラジン。

## 【0055】

(実施例16の3) 実施例16の酢酸の替わりに、以下の各種カルボン酸類を用いても同様にして目的とするアミド化合物が得られる。

ギ酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、テトラデカン酸、ペントデカン酸、ヘキサデカン酸、ヘプタデカン酸、オクタデカン酸、イソ酪酸、イソ吉草酸、4-メチルペンタン酸、5-メチルヘキサン酸、6-メチルヘ

ブタン酸、7-メチルオクタン酸、8-メチルノナン酸、9-メチルデカン酸、2-メチルブタン酸、2-メチルペンタン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘプタン酸、2-メチルオクタン酸、2-メチルノナン酸、2-メチルデカン酸、ピバル酸、シクロヘキサンカルボン酸、O-ベンジル-2-ヒドロキシペンタン酸、O-ベンジル-2-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、O-ベンジル-1-ヒドロキシ-1-フェニル酢酸、安息香酸、O-メチル安息香酸、m-メチル安息香酸、p-メチル安息香酸、O-フェニル安息香酸、m-フェニル安息香酸、p-フェニル安息香酸、O-ベンジル-O-ヒドロキシ安息香酸、O-ベンジル-m-ヒドロキシ安息香酸、O-ベンジル-p-ヒドロキシ安息香酸、フランカルボン酸、テトラヒドロフランカルボン酸、チオフェンカルボン酸。

## 【0056】

## (比較例3) 実施例16の比較例

攪拌装置、温度計、滴下ロートを装着したよく乾燥した反応容器を窒素置換し、酢酸(4.20g、0.0700mol)、酢酸エチル(21g)、N-メチルモルホリン(7.08g、0.0700mol)を室温で加え、攪拌下混合させた後、内温を-10℃以下まで冷却した。これに、塩化炭酸イソブチル(9.56g、0.0700mol)を内温-5~-3℃で2時間かけて滴下した。このままの温度で30分間保温し、ベンジルアミン(7.50g、0.0700mol)を-4~0℃で1時間かけて滴下し、このままの温度で3時間保温した。

反応終了後、10℃以下で1%塩酸(23g)を滴下し30分攪拌後、静置分液し、有機層を5~10℃で9%食塩水(7g)にて洗浄し、静置分液した。得られた有機層を15~30℃で5%炭酸水素ナトリウム水溶液(11.8g)にて洗浄し、静置分液した後、有機層を25~35℃でイオン交換水(6g)にて洗浄し、静置分液した。得られた有機層を減圧濃縮して淡黄色透明の目的物の溶液(12.60g)を得た。この含量を、ガスクロマトグラフィーにて分析したところ46.5%であった。純分得量は5.86g(収率59.3%、酢酸基準)であった。不純物含量は次のとおりであった。ジイソブチルカーボネート9.

特2000-165748

4%、N-(イソブチルオキシカルボニル)-ベンジルアミン 33.9%。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 混合酸無水物の有利な製造法およびその用途を提供すること。

【解決手段】 一般式 (1)



で示されるカルボン酸類および有機塩基を、

一般式 (2)



で示されるカルボン酸活性化剤を含む溶液に加える一般式 (3)



で示される混合酸無水物の製造法およびその利用。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000002093]

1. 変更年月日 1990年 8月28日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号  
氏 名 住友化学工業株式会社